



Europäisches Patentamt

⑯

European Patent Office

Office européen des brevets

⑪ Numéro de publication:

**0 041 448**

A1

⑫

## DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

⑯ Numéro de dépôt: 81400848.8

⑮ Int. Cl.<sup>3</sup>: **A 01 N 47/44**

⑯ Date de dépôt: 27.05.81

C 11 D 3/48

//(A01N47/44, 33/12)

⑯ Priorité: 29.05.80 FR 8011892

⑯ Demandeur: Salkin, Nicolas  
36 avenue de Villepreux  
F-92420 Vauresson(FR)

⑯ Date de publication de la demande:  
09.12.81 Bulletin 81/49

⑯ Inventeur: Salkin, Nicolas  
36 avenue de Villepreux  
F-92420 Vauresson(FR)

⑯ Etats contractants désignés:  
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

⑯ Mandataire: Combe, André et al,  
CABINET BEAU DE LOMENIE 55 rue d'Amsterdam  
F-75008 Paris(FR)

⑯ Nouvelle composition désinfectante comprenant un ammonium quaternaire et un oligomère de chlorhydrate d'hexaméthylène biguanide.

⑯ La présente invention se rapporte aux désinfectants. Une composition bactéricide et fongicide contient un oligomère de chlorhydrate d'hexaméthylène biguanide (OCHB) et un ammonium quaternaire. Elle détruit, après application pendant une minute, un inoculum à 0,0001 %, c'est-à-dire que si sa concentration est de 10<sup>7</sup> germes par ml, elle baisse à 10 germes. On ajoute éventuellement un polymère filmogène, par exemple, la polyvinylpyrrolidone, pour obtenir un film ayant une forte bactéricide pendant un temps prolongé.

Application à la désinfection des mains du personnel médical et des linge souillé par des protéines (sang, pus).

EP 0 041 448 A1

Nouvelle composition désinfectante comprenant un ammonium quaternaire et un oligomère de chlorhydrate d'hexaméthylène biguanide.

La présente invention concerne une nouvelle composition désinfectante agissant très rapidement et fortement.

Dans le brevet français 2 342 074 du demandeur, on a décrit des produits désinfectants à rémanence d'action, à savoir ayant une action prolongée dans le temps, et on a fait état dans cette publication d'un procédé de dépôt d'un polymère filmogène contenant au moins un désinfectant qui confère à la pellicule formée une action bactéricide vis-à-vis des germes qui pourraient se déposer sur celle-ci et qui proviendraient de l'air ambiant ou qui seraient déposés par contact. Une des conditions mentionnées dans ce brevet est une parfaite compatibilité entre les germicides, les solvants, les polymères ou copolymères, et les autres additifs possibles. Il est toutefois essentiel que le ou les germicides fassent preuve d'une efficacité maximum en ce qui concerne la vitesse de destruction des microorganismes et que le spectre d'activité soit le plus large possible.

Selon la présente invention, on a cherché à élargir le champ d'application du brevet cité plus haut, utilisant des compositions sur des surfaces inertes telles que murs, plafonds, poignées de portes et chariots ou tables d'opération et on a voulu déposer des compositions désinfectantes sur la peau humaine, par exemple, pour désinfecter les mains des chirurgiens avant la mise de gants, les mains des infirmières et autre personnel hospitalier. On désire ainsi empêcher la contamination du personnel par les malades et les contaminations croisées entre les malades. On a voulu effectuer la désinfection pré et post-opératoire de la peau, du champ opératoire, laver les plaies, etc...

Il a donc fallu rechercher des bactéricides très puissants mais non irritants et n'ayant pas tendance à pénétrer et diffuser à travers la peau.

Un des produits qui possède ces 5 caractéristiques (outre les sels de chlohexidine décrits dans le brevet mentionné ci-dessus) est l'oligomère ( $n=4$  à 7) de chlorhydrate d'hexaméthylène biguanide décrit dans les brevets anglais n° 702 268 et 1 167 249. Ce produit est très peu toxique (la dose 10 léthale - DL-50 est de plus de 5000 mg par kg) et la concentration d'utilisation ne provoque pas d'irritation de la peau ni des yeux. Il est connu comme étant non allergène pour la peau et il est exempt de toxicité systémique à travers l'épiderme.

15 Le choix des oligomères de chlorhydrate d'hexaméthylène biguanide semble être meilleur que celui des sels de chlohexidine du fait de la très grande instabilité de ces derniers produits à la lumière; en présence de la plupart des tensioactifs ils ont 20 une légère variation du pH, en présence d'hypochlorite ils sont transformés en un colorant indélébile rouge et finalement il y a possibilité de formation de chloraniline, produit considéré comme métabolisant et toxique. L'oligomère de chlorhydrate d'hexaméthylène biguanide n'a aucun de ces inconvénients. Son 25 pouvoir bactéricide est très élevé et rapide. Une solution de ce produit à 20% dilué à 0,25% (soit 0,05%) détruit en 3 min, à 22°C, 99,99% d'une population microbienne, c'est-à-dire que sur un inoculum initial 30 de  $10^9$  microorganismes par ml, il n'en reste que 0,01%, soit tout de même  $10^5$  microorganismes par ml. Les essais ont été faits entre autres sur *Staphylococcus Aureus*, *Escherichia Coli*, *Pseudomonas Aeruginosa*, *Saccharomyces*. L'activité germicide est à peine 35 diminuée par la présence de 1 ou 5% de sang, 1% de lait, 1% de peptone. Par contre, tout en étant très actif vis-à-vis des bactéries gram+ et gram-, l'oligomère de

chlorhydrate d'hexaméthylène biguanide (OCHB) n'est que très peu efficace sur les levures, les moisissures et les champignons. Pour obvier à cette lacune, il a été ajouté à la solution de OCHB une 5 faible quantité d'un ou de plusieurs composés d'ammonium quaternaire.

On a découvert de manière surprenante, qu'en mélangeant un oligomère de chlorhydrate d'hexaméthylène biguanide avec un ammonium quaternaire, on obtient une composition dont l'action fongicide et 10 bactéricide est très supérieure à l'action de chacun des constituants. La synergie est très importante et la composition selon l'invention a une action très rapide et très forte sur la plupart des germes.

Après addition d'un mélange d'oligomère 15 d'hexaméthylène biguanide (0,15%) et de chlorure de didécyl diméthyl ammonium (0,03%), la baisse de la population microbienne est de  $10^6$  après 1 min. de contact (99,9999%). La même solution appliquée sur la main pendant 1 min. laisse 0 survivant sur la surface 20 de la peau (population normale  $10^6$ ). Ce résultat ne peut être obtenu avec aucun produit connu à ce jour, compte tenu des normes imposées, c'est-à-dire absence de toxicité, d'irritation, etc...

Ce mélange convient particulièrement bien 25 quand il est utilisé avec un polymère filmogène, car le film déposé détruit rapidement tous les microorganismes à la surface et reste germicide pendant très longtemps. Les ammoniums quaternaires qui peuvent être utilisés selon l'invention sont par exemple, les 30 chlorures d'alkyl diméthyl benzyl ammonium, d'alkyl éthyl benzyl ammonium, d'alkyl diméthyl 3,4-dichlorobenzyl ammonium, d'alkyl diméthyl benzyl saccharinate d'ammonium, d'octyl dodecyl diméthyl ammonium, de benzalkonium, de diisobutyl phénoxy éthoxy éthyl diméthyl benzyl ammonium. Cependant les résultats les meilleurs sont 35

obtenus avec le chlorure de didécyl diméthyl ammonium (CDDA) qui a en outre un très grand pouvoir mouillant, abaissant la tension superficielle à 28,1 dyne/cm.

5 La composition selon l'invention contient de 0,01% à 1,5% de CDDA et de 0,1 à 4% de OCHB. C'est une solution aqueuse et /ou alcoolique.

La présente description, en regard des exemples annexés à titre non limitatif, permettra de mieux comprendre comment l'invention peut être mise 10 en pratique.

Exemple comparatif 1 a

Mesure de l'activité bactéricide de l'oligomère de chlorhydrate d'hexaméthylène biguanide (OCHB, n=4 à 7).

15 On utilise l'OCHB en solution dans de l'eau distillée. On ajoute un inoculum d'un microorganisme à une concentration donnée. Au bout de 3 minutes, on compte les bactéries survivantes et on exprime le résultat en puissance de 10.

20 On obtient le tableau I suivant :

TABLEAU I

25	Microorganisme	Concentration de OCH B %	Concentration de microorganismes par ml initiale	Concentration de microorganismes par ml finale
	Staphylococcus	0,15	$10^9$	moins de $10^5$
	Aureus			
30	Escherichia Coli	0,15	$10^9$	moins de $10^5$
	Pseudomonas	0,15	$10^9$	plus de $10^6$
	Aeruginosa			
	Saccharomyces	0,15	$5 \cdot 10^7$	$15 \cdot 10^4$

La baisse de microorganismes est donc de  $10^4$ /ml.

Exemple comparatif 1 b

Mesure de l'activité fongicide du OCHB.

Ce produit est peu actif contre les moisissures et il est nécessaire d'en utiliser de grandes quantités. On inocule de l'extrait d'agar, 5 on laisse à incubation pendant 4 ou 5 jours et on ajoute la concentration de OCHB qui empêche la croissance des germes. On obtient les résultats suivants.

(Tableau II)

TABLEAU II

10

	Microorganisme	Concentration de OCHB qui inhibe la croissance (ppm)
15	Aspergillus Niger	400
	Penicillium Notatum	1,3
	Candida Albicans	250

Exemple comparatif 1 c

20

Mesure de l'activité bactéricide d'un ammonium quaternaire, à savoir le chlorure de didécyldiméthyl ammonium(CDDA).

On procède comme pour l'exemple 1 a et on obtient les résultats suivants (tableau III) au bout de 1 minute.

25

TABLEAU III

30

	Microorganisme	Concentration de CDDA %	Concentration de microorganismes (germes par ml)	
			initiale	finale
	Steptococcus	0,03	$5.10^6$	$3.10^3$
	Staphylococcus	0,03	$5.10^6$	$8.10^3$
	Escherichia Coli	0,03	$5.10^5$	$4.10^3$
35	Pseudomonas	0,03	$5.10^5$	$1.10^3$

Par conséquent on voit que la baisse en microorganismes est de  $10^3$  seulement, au bout de une minute.

Exemple 1.

5 Mesure de l'activité bactéricide et fongicide d'une composition selon l'invention.

On prépare la solution suivante :

OCHB ..... 0,15 %

CDDA ..... 0,03 %

10 Alcool éthylique à 90° ..... q.s.p. 100%.

On détermine l'activité bactéricide in vivo d'une telle composition.

15 On obtient le tableau IV qui rassemble les résultats suivants, après application de la solution pendant 1 min.

TABLEAU IV

	Microorganisme	Concentration de microorganismes en germes/ml	
		initiale	finale
20	Staphylococcus Aureus	$6 \cdot 10^6$	0
	Escherichia Coli	$5 \cdot 10^6$	2
	Saccharomyces	$7 \cdot 10^6$	0
	Germes totaux	$20 \cdot 10^6$	5

25 Ainsi on a une diminution de  $10^6$  microorganismes en une minute.

30 On voit donc d'une part que l'action de chlorure de didécyldiméthyl ammonium et d'autre part que l'action de l'oligomère sont renforcées. L'activité de la solution selon l'invention est beaucoup plus rapide et importante.

Exemple 2

On prépare la solution suivante :

OCHB en solution à 20% dans l'eau ..... 0,1 à 4%

35 CDDA ..... 0,01 à 0,3 %

Alcool éthylique ou eau ou leur mélange ... q.s.p. 100%.

On utilise cette solution comme désinfectant pour le personnel des hôpitaux, les mains des chirurgiens, les surfaces diverses pouvant être contaminées, les appareils de rayons X, les instruments de chirurgie, etc...

5

Exemple 3

On prépare le mélange suivant :

OCHB à 20% en solution dans l'eau .... 20 %

CDDA ..... 1,5 %

10

Eau déminéralisée ..... q.s.p. 100%

Cette composition, utilisée à 4% est un des plus puissants stérilisants pour les instruments de chirurgie.

Exemple 4

15

On prépare un savon chirurgical ayant la composition suivante, exemple d'alcool.

Mélange d'oxydes d'amines (laurique, myristique, stéarique) à 30% de matières actives ..... 21%

Epaississant (distéarate de polyéthylène glycol) ... 0,5 à 1%

20

Lanoline acétylée ..... 0,5 %

OCHB en solution à 20% ..... 1 %

Alkyl diméthyl benzyl saccharinate d'ammonium.... 0,2 % en solution à 50%

Eau ..... q.s.p. 100%

25

Le pH de cette solution est réglé entre 6 et 7.

Exemple 5

Le mélange suivant est préparé :

Tensio-actif amphotère "MIRANOL" ..... 20 %

30

Diéthanolamine laurique ..... 4 %

OCHB ..... 1 %

CDDA ..... 0,2 %

Distéarate de polyéthylène glycol ..... 3 à 4%

35

Monoéthanolamide éthoxylé (5 à 6 moles d'oxyde d'éthylène) ..... 0 à 5%

Eau ..... q.s.p. 100%

Exemple 6

On prépare une solution de lavage de plaies ou de la peau, ayant la composition ci-dessous :

OCHB en solution à 20% .....	1,5 %
"MIRANOL" Détergent amphotère .....	15 %
5 CDDA .....	0,02 %
Colorant bleu ou rose + eau.	

On mesure l'activité bactéricide de cette composition. On obtient les résultats suivants (tableau V) :

10

TABLEAU V

	Concentration initiale microorganismes/ml	Concentration après 1 min. d'application du produit (microorganismes/ml)
15	$1,5 \cdot 10^6$	80
	$2,3 \cdot 10^6$	90
	$1,8 \cdot 10^6$	$1,7 \cdot 10^2$

Exemple 7

20

On prépare une laque à rémanence d'action ayant la composition suivante :

OCHB à 20% .....	1,5 %
CDDA .....	0,02 %
25 Polyvinylpyrrolidone (PM 40.000). 2 %	
Alcool à 70° .....	q.s.p. 100%

25

30 On détermine l'activité bactéricide selon la méthode de Gashen. Un groupe de trois femmes et de trois hommes se lavent les mains avec du savon pendant une minute, puis ils se rincent celles-ci à l'eau et se les sèchent. Enfin, après 60 min. d'attente, on dénombre la flore sur chaque main. On applique la solution selon l'invention pendant une min. sur chaque main droite, la main gauche servant de référence. On obtient les résultats suivants (tableau VI) :

35

TABLEAU VI

Concentration initiale de microorganismes/ml	Concentration finale de microorganismes /ml
$0,55 \cdot 10^6$	60
$0,98 \cdot 10^6$	95
$1,8 \cdot 10^6$	$1,1 \cdot 10^2$

5 En outre l'activité du désinfectant reste apparemment aussi bonne après port du gant pendant une heure, puisque la population bactérienne reste au même niveau qu'après action du produit pendant une minute. La rémanence d'action est donc très bonne  
10 pour cette laque.

Exemple 8

La solution de laque suivante est préparée :

OCHB en solution à 20 % ..... 1 à 4 %  
15 Polyvinylpyrrolidone (PM 300 000 à 40 000) 0,5 à 2%  
Ammonium quaternaire ..... 0,3 %  
Glutaraldéhyde en solution à 50 % ..... 0,5 à 2%  
Eau ..... q.s.p. 100 %  
pH fixé entre 6,5 et 6,8.

20 Ce produit est utilisé pour arroser les surfaces contaminées (tel quel ou dilué) et il détruit tous les microorganismes à la surface (bactéries gram+ et -, levures, spores, virus) et forme un léger film ayant une rémanence qui permet de détruire  
25 toutes les retombées de germes environnants. Il est utilisé tel quel pour la stérilisation à froid du circuit interne d'appareil d'hémodialyse (rein artificiel), pour la stérilisation à froid des instruments et du matériel de chirurgie, de médecine et d'examen interne (endoscope...). Il détruit à

froid tous les microorganismes, bactéries +, virus, spores, champignons. La présence de polymère polyvinyle pirrolidone permet de garder en suspension les souillures et empêche leur redéposition.

REVENDICATIONS

1. Nouvelle composition bactéricide et fongicide, caractérisée en ce qu'elle comprend un oligomère de chlorhydrate d'hexaméthylène biguanide (OCHB) et un ammonium quaternaire.

5 2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que la population d'un inoculum, après application pendant environ une minute de ladite composition, est détruite à 0,0001 %.

10 3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que l'ammonium quaternaire est choisi dans le groupe formé par le chlorure d'alkyl diméthyl benzyl ammonium, le chlorure d'alkyl benzyl éthyl ammonium, le chlorure d'alkyl diméthyl 3,4 dichlorobenzyl ammonium, le chlorure d'alkyl diméthyl benzyl saccharinate d'ammonium, le chlorure d'octyl dodécy1 diméthyl ammonium, le chlorure de benzalkonium, le chlorure de diisobutyl phénoxy éthoxy éthyl diméthyl benzyl ammonium, le chlorure de didécy1 diméthyl ammonium (CDDA).

15 20 4. Composition selon l'une quelconque des revendication précédentes, caractérisée en ce qu'elle contient de 0,01 à 1,5% de CDDA et de 0,1 à 4% de OCHB.

5. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est une solution alcoolique.

25 6. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est une solution aqueuse.

7. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle contient un polymère filmogène.

30 35 8. Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce que le polymère filmogène est la polyvinylpyrrolidone de poids moléculaire compris entre 300 000 et 40 000.

9. Application de la composition selon  
l'une quelconque des revendications précédentes à la  
désinfection des mains du personnel médical et à la  
désinfection des surfaces et des instruments.



Office européen  
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

0041448

Numéro de la demande

EP 81 40 0848

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.3)
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	
X	<u>FR - A - 2 404 067 (EXTERMA GERM)</u>  * page 4, lignes 14-22; pages 7,8; revendications 7-11,13,21 *	1-9	A 01 N 47/44 C 11 D 3/48 /
X	<u>FR - A - 2 344 295 (HENKEL)</u>  * page 2, ligne 26; page 3, lignes 30-35; page 5, exemple D *	1-9	
X	<u>FR - A - 2 390 100 (KEMANOBEL)</u>  * page 1, lignes 12-17; page 3, lignes 1-30; page 4, lignes 18-22; page 10, revendications 1,2 *	1-9	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.3)  A 01 N 47/44 A 01 N 33/12 C 11 D 3/48
			CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES
			<p>X: particulièrement pertinent A: arrière-plan technologique O: divulgation non-écrite P: document intercalaire T: théorie ou principe à la base de l'invention E: demande faisant interférence D: document cité dans la demande L: document cité pour d'autres raisons &amp;: membre de la même famille, document correspondant</p>
<input checked="" type="checkbox"/>	Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications		
Lieu de la recherche	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur	
La Haye	09 septembre 1981	PELTRE	